

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Resistensi antibiotik yang disebabkan oleh bakteri menjadi masalah kesehatan yang serius. Berkembangnya resistensi antibakteri terjadi karena tekanan seleksi yang berkaitan dengan penggunaan antibakteri dan penyebaran bakteri resisten (Menteri Kesehatan RI, 2015). Salah satu antibiotik yang mengalami resistensi adalah sefotaksim. Persentase resistensi *Escherichia coli* terhadap antibiotik sefotaksim sebesar 90,16 % sedangkan pada bakteri *Staphylococcus aureus* resistensi terhadap sefotaksim sebesar 82,69 % (Kumar *et al.*, 2013).

Escherichia coli menjadi penyebab paling banyak infeksi pada kasus diare. Terapi antibiotik pada kasus diare berguna untuk mengurangi frekuensi diare. Terapi yang kurang rasional akan menyebabkan bakteri yang semula sensitif menjadi resisten (Jurnalis *et al.*, 2008). *Escherichia coli* dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) menjadi penyebab infeksi sepsis. Pengobatan sepsis dengan infeksi saluran kemih diatasi dengan antibiotik sefotaksim. Sefotaksim merupakan antibiotik sefalosporin generasi 3 yang memiliki spektrum luas aktif terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif (Burns *et al.*, 2008).

Sifat antimikroba dari berbagai tanaman banyak diteliti selama bertahun-tahun untuk mengatasi masalah resistensi. Hal ini berguna dalam upaya meningkatkan kualitas hidup serta menghindari resistensi. Pentingnya penentuan komponen kimia dari suatu tanaman membantu dalam mengembangkan obat yang lebih efektif (Ishola, 2009). Beberapa tanaman yang memiliki aktivitas antibakteri adalah kulit biji jambu mete yang mengandung asam anakardat yang dipercaya memiliki aktivitas antibakteri. Daun pepaya mengandung senyawa tanin dan brazilin pada kayu secang bertanggung jawab terhadap aktivitas antibakteri. Daun sirih mengandung sterol yang memiliki aktivitas bakterisida yang luas terhadap berbagai patogen. Biji pala mengandung trimistin, bawang putih mengandung alisin

serta bunga cengkeh yang mengandung eugenol mempunyai aktivitas antibakteri yang luas pada Gram positif dan Gram negatif. Daun kemangi mengandung asam linoleat dan rimpang lengkuas mengandung sineol dapat menghambat pertumbuhan *E. coli* dan *S. aureus* (Simpson, 2008; Baskaran *et al.*, 2012; Pattanayak *et al.*, 2010; Elaine *et al.*, 2006; Nirmal *et al.*, 2015).

Salah satu upaya yang dapat dilakukan dalam mengatasi resistensi adalah mengkombinasikan antibiotik dengan tanaman yang memiliki aktivitas antibakteri. Tujuan dari kombinasi adalah untuk meningkatkan aktivitas antibakteri dari antibiotik (Elaine *et al.*, 2006). Tanaman yang digunakan adalah kulit biji jambu mete, daun jambu mete, daun kemangi, daun sirih, daun pepaya, umbi bawang putih, bunga cengkeh, kayu secang, buah pala dan rimpang lengkuas yang dipercaya memiliki aktivitas antibakteri. Kombinasi ini diharapkan mampu meningkatkan aktivitas antibiotik serta mencapai efek sinergis. Maka dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas antibakteri antibiotik sefotaksim yang dikombinasikan dengan ekstrak tanaman obat terhadap bakteri *Escherichia coli* resisten dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah kombinasi antibiotik sefotaksim dan 10 ekstrak tanaman obat dapat meningkatkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* resisten dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) ?
2. Senyawa *penanda* apa dalam ekstrak yang mempunyai potensi tertinggi sebagai antibakteri terhadap *Escherichia coli* resisten dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) ?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah, tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui aktivitas antibakteri kombinasi sefotaksim dan ekstrak etanol dari 10 tanaman obat terhadap bakteri *Escherichia coli* resisten dan *Methicillin ResistantStaphylococcus aureus* (MRSA).
2. Mengetahui senyawa penanda yang terkandung dalam ekstrak yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* resisten dan *Methicillin ResistantStaphylococcus aureus* (MRSA).

D. Tinjauan Pustaka

1. Sefotaksim

Sefotaksim merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang mempunyai spektrum luas, aktif terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif seperti *E. coli*. Sefotaksim memiliki sifat bakterisid dalam fase pertumbuhan bakteri berdasarkan penghambatan sintesa peptidoglikan anti-laktamase (Tjay and Rahardja, 2013).

Mekanisme resistensi terjadi ketika bakteri mempunyai kemampuan menghasilkan enzim β -laktamase yang kemudian memecah cincin β -laktam sehingga antibiotik menjadi tidak aktif. Terdapat lebih dari 60 enzim β -laktam yang terbagi menjadi 3 kelas besar yaitu penisilinase, sefalosporinase dan karbapenemase. Gen pengkode β -laktamase terdapat di plasmid, yang memungkinkan untuk transmisi resistensi baik di dalam dan di antara spesies bakteri (Shaw, 2015).

2. *Escherichia coli*

Escherichia coli termasuk bakteri Gram negatif yang banyak ditemukan dalam usus besar manusia. Klasifikasi *E. coli* adalah sebagai berikut :

Family	: Enterobacteriaceae
Ordo	: Enterbacteriales
Kelas	: Gammaproteobacteria
Filum	: Protobacteria

Spesies : *Escherichia coli* (Syahrurachman *et al.*, 1994)

Escherichia coli berbentuk batang pendek (kokobasil) dengan ukuran 0,4-0,7 μm x 14 μm , beberapa strain memiliki kapsul dan sebagian besar gerak positif (Syahrurachman *et al.*, 1994). *E. coli* dibedakan menjadi nonpatogen dan patogen. *E. coli* nonpatogen ditemukan di usus besar manusia dan dikaitkan dengan infeksi oportunistik. *E. coli* patogen bertanggung jawab menyebabkan penyakit gastroenteritis, infeksi saluran kemih dan meningitis neonatal (Liu, 2002). *Escherichia coli* sangat rentan terhadap berbagai antibiotik. Perkembangan resistensi *E. coli* sangat cepat. Persentase resistensi *E. coli* terhadap sefotaksim sebesar 90,16 % (Kumar *et al.*, 2013). Pada infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh *E. coli* dapat diberikan pilihan antibiotik gentamisin atau golongan aminoglikosida lain, kotrimoksazol, aztreonam, sefalosporin generasi III seperti sefotaksim, sefaklor, dan seftazidim (Badan POM RI, 2008a).

3. ***Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)**

Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) merupakan bakteri *Staphylococcus aureus* yang mengalami resistensi terhadap antibiotik metisilin. Resistensi terjadi karena perubahan genetik karena paparan antibiotik yang tidak rasional (Mahmudah *et al.*, 2013). *S. aureus* diketahui resisten terhadap sefotaksim dengan persentase 82,69 % (Kumar *et al.*, 2013). *S. aureus* merupakan bakteri yang sering ditemukan pada kulit, termasuk dalam bakteri Gram positif fakultatif anaerob dapat tumbuh dengan baik pada suhu 15-40°C tetapi tumbuh optimal pada suhu 35°C. Klasifikasi *Staphylococcus aureus* adalah sebagai berikut :

Ordo : Eubacteriales

Family : Micrococcaceae

Genus : *Staphylococcus*

Spesies : *Staphylococcus aureus* (Syahrurachman *et al.*, 1994)

S. aureus berbentuk sferis menggerombol dengan susunan tidak teratur, memiliki diameter 0,8-1,0 mikron, tidak bergerak, tidak berspora serta memiliki warna yang khas yaitu kuning keemasan (Syahrurachman *et al.*, 1994). Dinding sel *S. aureus* tersusun oleh komponen dasar peptidoglikan dengan ketebalan 20-40 nm. Secara alami bakteri ini ditemukan pada kulit dan nasofaring manusia yang

mengakibatkan infeksi lokal pada kulit, hidung, uretra, vagina dan sistem pencernaan (Harris *et al.*, 2002).

Infeksi *Staphylococcus aureus* menimbulkan penyakit bagi manusia dengan tanda yang khas seperti peradangan, nekrosis dan pembentukan abses. Pengobatan pada infeksi yang disebabkan oleh MRSA menggunakan penisilin G. Pada pasien yang alergi terhadap penisilin, dapat diberikan golongan sefalosporin (Syahrurachman *et al.*, 1994). Pada infeksi sepsis yang disebabkan oleh *S. aureus* dapat diberikan pilihan antibiotik golongan aminoglikosida, amoksisilin, ampisilin, sefotaksim atau seftriakson tunggal (Badan POM RI, 2008a).

4. Tanaman Obat

a. Daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.)

Jambu mete memiliki banyak manfaat, salah satunya bagian daun dapat digunakan sebagai obat luka bakar. Daun jambu mete berbentuk bulat telur dengan tepi rata dan pangkal runcing (Badan POM RI, 2008b). Menurut hasil penelitian Ishola (2009) yang menggunakan analisis fitokimia, daun jambu mete mengandung alkaloid dan tanin yang mempunyai aktivitas antibakteri. Aktivitasnya sebagai antibakteri aktif melawan infeksi yang disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus*, *Salmonella typhi*, *E. coli* dan *Candida albicans*.

b. Umbi bawang putih (*Allium Sativum* L.)

Bawang putih merupakan tanaman berumpun, dapat tumbuh hingga 60 cm. Bawang putih aktif terhadap bakteri *S. aureus*, *Bacillus subtilis* dan *E. coli*. Aktivitas antibakteri ini dikaitkan dengan adanya kandungan alisin (Harris *et al.*, 2001). Alisin mampu membunuh patogen melalui menghambatan parsial DNA dan sintesis protein, perubahan kemampuan elektrokimia, menginduksi apoptosis pada sel, mempengaruhi biosintesis mikroba lipid, transduksi sinyal, serta bereaksi dengan tiol yang mengandung protein (Nurtjahyani and Hadra, 2016).

c. Kulit biji (*Pericarp*) jambu mete (*Anacardium occidentale* L.)

Bagian biji jambu mete terdiri atas 70 % kulit biji dan 30 % adalah daging biji. Kulit biji mengandung minyak yang dikenal dengan nama *Cashew Nut Shell Liquid* (CNSL) yang terdiri atas asam anakardat 90% dan sisanya kardol (Simpson, 2008). Kulit biji jambu mete yang diekstrak mengandung asam anakardat yang

memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Mekanisme kerja sebagai surfaktan yang merusak dinding sel bakteri (Towaha and Ahmadi, 2011). Berdasarkan penelitian Doss dan Thangavel (2011) ekstrak etanol kulit biji jambu mete konsentrasi 3 mg/50 μ L, 4,5 mg/75 μ L dan 6 mg/100 μ L menunjukkan diameter zona hambat pada *Escherichia coli* sebesar 26-34 mm.

d. Daun pepaya (*Carica papaya* L.)

Tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tanaman semak dengan batang tegak berongga, tingginya sekitar 2-10 m. Pepaya mengandung senyawa tanin yang bertanggung jawab atas aktivitas antibakteri. Tanin memiliki potensi untuk bereaksi dengan protein membentuk senyawa larut dalam air sehingga membunuh bakteri dengan cara merusak sel membran sel. Ekstrak etanol daun pepaya mampu menghambat bakteri *E. coli*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* dan *Klebsiella pneumoniae* dengan rata-rata diameter zona hambat sebesar 8 mm (Baskaran *et al.*, 2012).

e. Rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* L.)

Rimpang lengkuas tebalnya 2,5-10 cm dan berwarna merah kecoklatan. Kandungan senyawa sineol dan mirsen yang bertanggung jawab sebagai antibakteri, aktif terhadap Gram positif, Gram negatif, dan jamur (Plants and Divakaran, 2012). Aktivitas antibakteri dominan pada penyakit gastroenteritis yang disebabkan oleh *S. aureus* (Mayachiew and Devahastin, 2008). Selain itu, lengkuas juga dapat mengatasi diare yang disebabkan oleh *E. coli* (Darwis *et al.*, 2013).

f. Biji pala (*Myristica fragrans* Houtt)

Dalam pengobatan tradisional biji pala digunakan sebagai karminatif, hipolipidemik, antiplatelet, antijamur, dan antimikroba. Senyawa aktif biji pala yaitu trimiristin yang dipercaya berperan sebagai antibakteri terhadap Gram positif dan Gram negatif (Shafiei, *et al.*, 2012). Ekstrak biji pala mempunyai aktivitas antibakteri terhadap spesies *Shigella* dan *E. coli* (Winarti dan Nurdjanah, 2005). Pala juga mengandung minyak atsiri yang mempunyai aktivitas antibakteri efektif terhadap *S. aureus* dan *B. cereus* (Singh, *et al.*, 2005).

g. Bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*)

Cengkeh merupakan tanaman asli Indonesia. Kandungan utama dari tanaman ini adalah eugenol yang mencapai 70-96%. Senyawa ini mempunyai aktivitas farmakologi antimikroba dimanfaatkan untuk bahan pasta gigi dan obat kumur (Towaha, 2012). Bunga cengkeh mengandung minyak atsiri yang dapat menghambat pertumbuhan *B. subtilis*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *S. aureus* (Sukandar *et al.*, 2010).

h. Daun sirih (*Piper betle* L.)

Daun sirih mempunyai aktivitas antibakteri spektrum luas. Daun sirih diketahui menimbulkan aktivitas bakterisida terhadap *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *E. coli*. Senyawa yang bertanggung jawab sebagai antibakteri adalah sterol yang banyak diperoleh dari ekstrak daun sirih. Mekanisme aksi yaitu menyebabkan perubahan struktur utama dinding sel, menyebabkan pembentukan pori-pori, dan degradasi komponen bakteri (Pradhan *et al.*, 2013).

i. Kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.)

Kayu secang adalah pohon kecil berduri dapat tumbuh mencapai 10 m. daunnya majemuk, panjangnya mencapai 25-40 cm, bersirip, 9-14 pasang. Setiap sirip mempunyai 10-20 pasang anak daun yang saling berhadapan (Badan POM RI, 2008c). Secara tradisional kayu secang telah dimanfaatkan untuk penyembuhan infeksi kulit, anemia dan sebagai antibakteri. Senyawa yang berperan dalam aktivitas antibakteri adalah brazilin melawan MRSA menghambat sintesis DNA dan protein (Nirmal *et al.*, 2015).

j. Daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.)

Tanaman kemangi dapat tumbuh tinggi sekitar 30-60 cm, daunnya bercabang memiliki tangkai daun dan berbentuk bulat telur. Daun kemangi mempunyai efek farmakologis sebagai antibakteri. Kandungan senyawa daun kemangi tertinggi adalah asam linoleat yang berpotensi sebagai antibakteri melawan *S. aureus* dan *E. coli* (Pattanayak *et al.*, 2010).

E. Landasan Teori

Sefotaksim merupakan antibiotik golongan sefalosporin spektrum luas, sifat bakterisid dari antibiotik ini efektif dalam membunuh bakteri Gram positif maupun Gram negatif. Mekanisme kerjanya dengan menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri (Fu *et al.*, 1979). Berdasarkan penelitian Doss dan Thangavel (2011) menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit biji dan daun jambu mete konsentrasi 3 mg/50 μ L dapat membunuh *S. aureus* dan *E. coli*. Mekanismenya yaitu sebagai surfaktan merusak dinding sel bakteri. Penelitian mengenai aktivitas antibakteri biji pala mengandung trimistin menghasilkan efek bakterisida mulai dari konsentrasi 0,625mg/ml sampai 20 mg/ml (Shafiei, *et al.*, 2012). Daun pepaya mengandung tanin dapat membunuh bakteri dengan cara merusak membran sel (Baskaran *et al.*, 2012). Kayu secang mengandung brazilin menunjukkan aktivitas bakterisid pada MRSA (Nirmal *et al.*, 2015).

Penelitian lain menyebutkan adanya efek sinergi dari kombinasi ekstrak cengkeh dengan antibiotik sefalotin (generasi sefalosporin). Efek serupa juga terjadi pada ekstrak bawang putih (Elaine *et al.*, 2006). Efek sinergi terjadi karena adanya interaksi yang menguntungkan antara komponen aktif dari ekstrak tanaman dan antibiotik (Sukandar *et al.*, 2016). Aktivitas bakterisid daun sirih dipengaruhi oleh kandungan sterol yang bekerja mempengaruhi dinding sel bakteri (Pradhan *et al.*, 2013). Kandungan senyawa sineol, mirsen dan minyak atsiri pada lengkuas yang membunuh bakteri dengan cara merubah integritas membran luar dengan membran sel dan dinding sel menjadi terganggu dan rusak mengakibatkan pelepasan sel dari sitoplasma (Oonmetta-aree *et al.*, 2006). Daun kemangi mengandung asam linoleat, aktivitasnya membunuh sel bakteri dengan menghancurkan sel membran (Pattanayak *et al.*, 2010).

Semua ekstrak tanaman yang digunakan (kulit biji dan daun jambu mete, daun kemangi, daun sirih, daun pepaya, umbi bawang putih, bunga cengkeh, kayu secang, buah pala serta rimpang lengkuas) mempunyai aktivitas bakterisid terhadap Gram positif dan Gram negatif. Kandungan senyawa masing-masing tanaman mempunyai mekanisme yang relatif sama dalam membunuh bakteri yaitu dengan mempengaruhi dinding sel bakteri (Simpson, 2008; Baskaran *et al.*, 2012;

Pattanayak *et al.*, 2010; Elaine *et al.*, 2006; Harris *et al.*, 2001). Kombinasi antibakteri yang bersifat bakterisida dengan antibiotik lain yang bersifat bakterisida memungkinkan hasil efek yang sinergis. Efek sinergis dapat terjadi jika kedua obat digabungkan menghasilkan efek antibakteri yang lebih besar dibandingkan diberikan secara tunggal (Gal, 1965).

F. Hipotesis

1. Kombinasi sefotaksim dan ekstrak etanol tanaman obat dapat meningkatkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* resisten dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).
2. Senyawa penanda dalam ekstrak tanaman obat mempunyai aktivitas antibakteri tertinggi terhadap bakteri *Escherichia coli* resisten dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah alkaloid pada daun jambu mete, alisin pada bawang putih, asam anakardat pada kulit biji jambu mete, tanin pada daun pepaya, sineol pada rimpang lengkuas, trimistin pada biji pala, eugenol pada bunga cengkeh, sterol pada daun sirih, brazilin pada kayu secang, dan asam linoleat pada daun kemangi